



Florence Dalenc*

Traitement médical adjuvant du cancer du sein : chimiothérapie et thérapie ciblée

Pour le cancer du sein jugé « agressif » à partir de données clinico-biologiques,¹ le risque ultérieur de métastases, y compris pour les tumeurs de petite taille et/ou sans envahissement ganglionnaire axillaire, justifie la discussion d'un traitement systémique adjuvant.

Ce qui est nouveau

Plus que la taille et le statut ganglionnaire axillaire, ce sont les caractéristiques biologiques des tumeurs mammaires, à ce jour déterminées principalement par l'expression en immuno-histochimie des récepteurs hormonaux et de HER2, ainsi que le grade et l'éventuelle présence d'embolies vasculaires, qui déterminent le potentiel métastatique.

La prolifération élevée, mesurée en routine par l'indice mitotique et/ou le Ki-67 (MiB1), est un facteur clair de chimiosensibilité (quelle que soit la classe des cytotoxiques). ...

La place de l'hormonothérapie (v. p 1404), des polychimiothérapies et plus récemment des thérapies ciblées anti-HER2 s'est peu à peu précisée dans le traitement médical du cancer du sein. Toutefois, si le bénéfice global des traitements systémiques adjuvants par chimiothérapie est solidement établi, notamment au travers des données des méta-analyses de l'*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTG), le bénéfice individuel est impossible à déterminer. En sachant que certaines femmes peuvent être guéries par le seul traitement local et que d'autres récidivent malgré tout, la chimiothérapie est donc parfois inutile et/ou non efficace. Toutefois, selon la méta-analyse de l'EBCTG publiée en 2012, regroupant 123 essais randomisés et plus de 100 000 femmes, les protocoles actuels de chimiothérapie permettent de réduire d'un tiers à 10 ans le risque de mortalité lié au cancer du sein.² Ils sont efficaces en termes de réduction du risque de récurrence et de survie globale quels que soient les paramètres pronostiques (statut ganglionnaire, statut des récepteurs hormonaux, etc.), mais le bénéfice absolu varie d'une patiente à l'autre en fonction de l'importance du risque de rechute et du degré de chimiosensibilité de la tumeur. Un outil informatique (www.adjuvantonline.com) permet d'évaluer le bénéfice individuel, en tenant compte des caractéristiques histologiques de la tumeur, de l'âge et des comorbidités de chaque patiente ; mais il est en pratique peu utilisé car d'une grande imprécision. Le choix d'un traitement par chimiothérapie est donc basé sur le rapport bénéfices-risques. Nous excluons de cette revue le cas de la femme âgée.

* Institut Claudius-Regaud, 31052 Toulouse Cedex, France.
dalenc.florence@claudiusregaud.fr

Chimiothérapie anticancéreuse

Indications (v. figure)

À ce jour les facteurs prédictifs reconnus de chimiosensibilité sont l'absence d'expression des récepteurs hormonaux, la surexpression de HER2 et une prolifération élevée (mesurée le plus souvent par l'indice mitotique et/ou le Ki-67 [MiB1]). Une chimiothérapie est quasi systématiquement proposée aux patientes dont la tumeur est triple négative, c'est-à-dire n'exprimant ni les récepteurs hormonaux ni HER2, sauf pour certains sous-types histologiques particuliers.³ Dans ce dernier cas, en l'absence d'atteinte ganglionnaire axillaire, la taille tumorale maximale acceptable pour une abstention thérapeutique est discutée : moins de 10 mm ou moins de 5 mm ?

La chimiothérapie est également indiquée pour les tumeurs dites HER2+ qu'elles expriment ou pas les récepteurs hormonaux, avec un même débat concernant l'abstention pour les petites tumeurs mais, toutefois, plus d'arguments pour traiter au moins les tumeurs de taille supérieure ou égale à 6 mm, *a fortiori* si elles n'expriment pas de récepteurs hormonaux (RH-).³

Dans le cas des tumeurs dites hormonosensibles (RH+) et HER2 négative, une chimiothérapie complémentaire à l'hormonothérapie doit parfois être envisagée en tenant compte de l'ensemble des paramètres pronostiques (statut ganglionnaire, embolies vasculaires, taille tumorale, prolifération...) et prédictifs (dont le niveau d'expression des récepteurs hormonaux).³ En cela, on oppose les tumeurs de grade 1, proliférant lentement, exprimant fortement les deux récepteurs hormonaux, qui sont peu chimiosensibles et hautement hormonosensibles, et les tumeurs de grade 3 plus proliférantes donc plus chimiosensibles, et exprimant parfois uniquement le récepteur aux estrogènes seul. Dans le premier cas, c'est avant tout l'hormonothérapie qui va impacter l'histoire naturelle, alors que dans le second cas, la chimiothérapie apporte parfois un bénéfice supplémentaire à l'hormonothérapie en termes de réduction du risque de récurrence et de mortalité. La décision d'une chimiothérapie ou pas en plus de l'hormonothérapie est souvent plus débattue pour les tumeurs de grade 2 où le rapport bénéfices-risques à délivrer une chimiothérapie est parfois étroit.

Protocoles utilisés

Différents schémas peuvent être utilisés. Il est toutefois cohérent de considérer que le protocole ne doit pas être différent selon la gravité de la maladie, mais que si l'indication d'une chimiothérapie est retenue, c'est le meilleur schéma connu qui doit être proposé.

À ce jour, les schémas combinant une anthracycline (dont l'épirubicine) et un taxane (docétaxel ou paclitaxel) sont recomman-

dés, en l'absence de contre-indication notamment cardiaque. Les protocoles dits séquentiels (anthracycline puis taxane) sont plus souvent utilisés que les protocoles délivrant ces deux cytotoxiques de façon concomitante car ils sont au moins aussi efficaces et moins toxiques (en particulier hématotoxiques). Ils comprennent habituellement 6 cures, voire 8, espacées de 21 jours et doivent être idéalement administrés 3 à 6 semaines après la chirurgie, avant la radiothérapie (si indiquée). Les alkylants (cyclophosphamide) ne doivent pas être laissés de côté notamment pour les tumeurs triple négatives.

En pratique, le protocole de chimiothérapie probablement le plus utilisé en France est le schéma expérimental de l'étude PACS 01⁴ qui a montré le bénéfice de l'ajout d'un taxane par rapport à une polychimiothérapie à base d'anthracyclines avec réduction supplémentaire du risque relatif de rechute de 18 % : 3 cycles de FEC 100 (5-fluoro-uracile-épirubicine-cyclophosphamide) puis 3 cycles de docétaxel.

Les protocoles suivants peuvent aussi être proposés : adriamycine-cyclophosphamide pour 4 cycles puis paclitaxel hebdomadaire (12 injections);⁵ docétaxel-adriamycine-cyclophosphamide pour 6 cycles (TAC).⁶ Le schéma docétaxel-cyclophosphamide pour 4 cycles (4 TC) peut être une option quel que soit le statut ganglionnaire, notamment en cas de contre-indication aux anthracyclines ou chez des femmes ayant des comorbidités.⁷

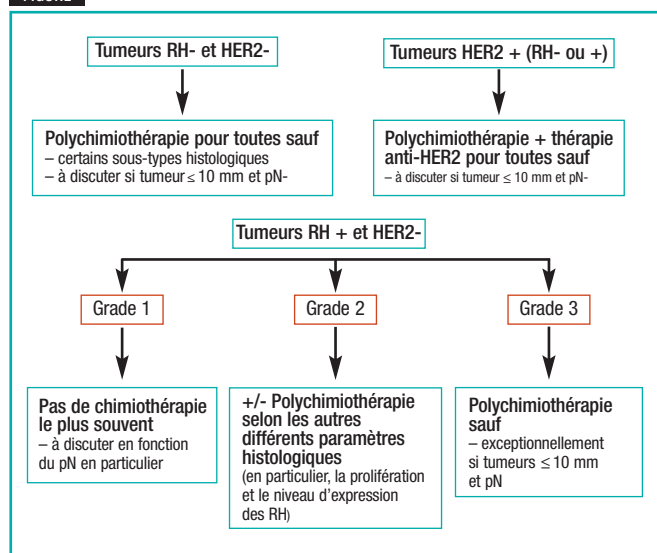
À ce jour, nous ne savons pas distinguer les patientes qui ont besoin uniquement d'un schéma à base d'anthracycline ou de taxane, de celles qui ont besoin de ces deux cytotoxiques. Les principaux effets secondaires de ces cytotoxiques ainsi que les précautions à prendre sont résumés dans le tableau p. 1411.

Thérapie ciblée et tumeurs surexprimant HER2

La surexpression de HER2 est très clairement associée à un pronostic défavorable quels que soient les autres paramètres (statut ganglionnaire, taille tumorale, etc.), mais constitue aussi un facteur prédictif de réponse au trastuzumab (Herceptin), anticorps anti-HER2, dont la toxicité est principalement cardiaque, nécessitant une surveillance adaptée (v. tableau). Ce dernier est la seule thérapie ciblée (hors hormonothérapie) qui ait à ce jour une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement adjuvant des cancers du sein.

Les premiers résultats cliniques du trastuzumab utilisé en traitement adjuvant ont été présentés en 2005 lors d'un congrès aux États-Unis puis publiés dans le *New England Journal of Medicine* en décembre 2005, accompagnés d'un éditorial qui précisait que les résultats rapportés ne représentaient pas une évolution mais une révolution ! Il s'agissait alors des données

FIGURE



RH : récepteurs hormonaux.

de l'étude HERA (chimiothérapie seule vs chimiothérapie + trastuzumab 1 an)⁸ et de deux études américaines.⁹ Trois autres essais ont ensuite été rapportés, dont ceux de la BCIRG 06.¹⁰ Dans l'étude HERA, le début des perfusions de trastuzumab (une fois tous les 21 jours) intervenait après la chimiothérapie et la radiothérapie, mais les résultats des autres études conduisent maintenant à proposer une administration plus précoce, dès la prescription du taxane pour une meilleure efficacité. À ce jour, l'utilisation concomitante du trastuzumab et des anthracyclines reste contre-indiquée du fait de la potentielle cardiotoxicité de cette association.

Globalement, l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie permet de réduire de plus de 40 % le risque de rechute à distance et de 20 % le risque de décès spécifique.¹ Récemment, les résultats de l'étude HERA comparant 1 à 2 ans de trastuzumab¹² et ceux de l'étude PHARE comparant 6 mois à 1 an¹³ ont permis de conclure que la durée recommandée d'un traitement par trastu-

zumab reste de 1 an. L'un des points encore très fortement débattu est la place des anthracyclines : un schéma sans anthracycline avec 6 cycles de docétaxel-carboplatine-trastuzumab (TCH) est actuellement admis car il a confirmé l'impact en termes de réduction du risque de rechute et de décès, tout en étant moins leucémogène, moins cardiotoxique mais plus hématotoxique.¹⁰ Il n'y pas d'étude à ce jour qui justifie la prescription du trastuzumab seul sans chimiothérapie, même avec une hormonothérapie en adjuvant.

Une autre thérapie ciblée a une AMM dans les cancers du sein métastatiques : il s'agit du bévacicumab (Avastin), inhibiteur de l'angiogenèse. L'essai BEATRICE a évalué en adjuvant son adjonction à la chimiothérapie standard pour les cancers du sein triple négatifs ; les résultats publiés en 2013 sont toutefois négatifs.¹⁴ Les résultats de l'étude BETH pour les tumeurs HER2+ sont attendus.

Cas particulier de la chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante dont le bénéfice en termes de conservation mammaire est largement démontré¹⁵ est devenue un standard pour favoriser la prise en charge des patientes ayant un désir de conservation lorsque la chirurgie première ne le permet pas du fait du rapport entre le volume de la tumeur et celui du sein. Elle s'applique également aux cancers du sein inflammatoires et à certaines formes localement évoluées. Néanmoins, sa supériorité par rapport à une chimiothérapie adjuvante en termes de réduction du risque de rechute et de décès n'a jamais été démontrée,¹⁵ ce qui fait qu'elle est considérée comme une option, toujours après discussion pluridisciplinaire incluant la patiente, *a fortiori* si la tumeur est potentiellement chimiosensible (triple négative ou HER2+). Il est aussi très intéressant de noter que la réponse histologique complète est un paramètre prédictif pour la survie sans rechute et la survie globale, surtout pour les tumeurs HER2+ et triple négatives, les patientes en réponse histologique complète ayant un risque nettement moindre de rechuter que les autres.¹⁶

Perspectives thérapeutiques

À moyen terme, l'objectif est de mieux identifier les patientes qui sont effectivement à risque de rechute afin d'éviter au maximum le sur-traitement et ne pas imposer des toxicités non négligeables. Ainsi, on attend les résultats d'études cliniques prospectives (TAILORx et MINDACT) évaluant la pertinence de signatures moléculaires (Oncotype DX et MammaPrint respectivement) dans la décision d'indication ou non d'une chimiothérapie adjuvante, par rapport aux paramètres clinico-biologiques usuels. Des profils moléculaires sont également en cours d'évaluation pour développer des approches thérapeutiques spécifiques aux différentes tumeurs (signatures moléculaires prédictives). Concernant les tumeurs HER2+, l'ajout d'une autre

Ce qui est nouveau (Suite)

●●● Il n'y a pas de « tumeurs de bon pronostic » ni de « petite chimiothérapie » ; quand l'indication d'une chimiothérapie adjuvante est retenue, en l'absence de contre-indication, c'est le schéma optimal qui doit être aujourd'hui proposé.

La pertinence des signatures moléculaires pour décider de l'indication ou pas d'une chimiothérapie adjuvante, par rapport aux paramètres clinico-biologiques usuels, est en cours d'évaluation afin essentiellement d'éviter le sur-traitement.

Toxicités aiguës des principaux protocoles de chimiothérapie et thérapie ciblée utilisés

Protocole	Posologie Fréquence d'administration	Principales toxicités aiguës	Précaution et surveillance
FEC 100	5-fluoro-uracile 500 mg/m ² Épirubicine 100 mg/m ² Cyclophosphamide 500 mg/m ² J1 = J21	Alopécie (100 %)	
		Mucite	Bains de bouche quotidiens au bicarbonate de sodium
		Nausées/vomissements	Traitement antiémétique adapté pendant la perfusion et au retour à domicile dont l'aprépitant
		Hématologique : neutropénie essentiellement	Hémogramme dans l'intercycle en cas d'hyperthermie et évaluation médicale pouvant conduire à une hospitalisation en milieu spécialisé
		Cardiotoxicité dose cumulative des anthracyclines (épirubicine = 900 mg/m ² /individu)	Mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (méthode isotopique ou échographie) avant toute administration
		Asthénie de durée et d'intensité variable	Maintien d'une activité physique
AC	Doxorubicine 60 mg/m ² Cyclophosphamide 600 mg/m ² J1 = J21	Alopécie (100 %)	
		Mucite	Bains de bouche quotidiens au bicarbonate de sodium
		Nausées/vomissements	Traitement antiémétique adapté pendant la perfusion et au retour à domicile dont l'aprépitant
		Hématologique : neutropénie essentiellement	Hémogramme dans l'intercycle en cas d'hyperthermie et évaluation médicale pouvant conduire à une hospitalisation en milieu spécialisé
		Cardiotoxicité dose cumulative des anthracyclines (doxorubicine 500 mg/m ² /individu)	Mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (méthode isotopique ou par échographie) avant toute administration
		Asthénie de durée et d'intensité variable	Maintien d'une activité physique adaptée
Docétaxel	100 mg/m ² J1 = J21	Alopécie parfois irréversible (< 5 %)	Le port d'un casque réfrigérant est conseillé par de nombreuses équipes pour favoriser la repousse des cheveux
		Hématologique : neutropénie essentiellement	Hémogramme dans l'intercycle en cas d'hyperthermie et évaluation médicale pouvant conduire à une hospitalisation en milieu spécialisé
		Mucite	Bains de bouche quotidiens au bicarbonate de sodium
		Réaction allergique pendant la perfusion et syndrome de fuite capillaire	Prémédication par corticoïdes (prednisone J-1, J1 et J2) systématique
		Toxicité cutanée, à type d'érythrodysesthésie palmoplantaire et/ou des plis.	
		Toxicité unguéale	L'application d'un vernis est conseillée et de nombreuses équipes appliquent des bracelets réfrigérants pendant la perfusion
		Arthralgies/myalgies	Traitement antalgique si nécessaire
		Asthénie de durée et d'intensité variable	Maintien d'une activité physique adaptée
		Neuropathie	...

TABLEAU

Toxicités aiguës des principaux protocoles de chimiothérapie et thérapie ciblée utilisés (*suite*)

Protocole	Posologie Fréquence d'administration	Principales toxicités aiguës	Précaution et surveillance
Paclitaxel	Le schéma hebdomadaire à 80 mg/m ² est le plus fréquent	Alopécie	
		Hématologique : neutropénie essentiellement (mais risque d'aplasie fébrile quasi nul)	
		Réaction allergique pendant la perfusion	Prémédication par corticoïde + antihistaminique 30 min avant la perfusion
		Toxicité unguéale	L'application d'un vernis est conseillée et de nombreuses équipes appliquent des bracelets réfrigérants pendant la perfusion
		Neuropathie périphérique le plus souvent sensitive +/- douloureuse	
		Arthralgies/myalgies	Traitement antalgique adapté
		Très peu émetisant	
		Asthénie de durée et d'intensité variable	Maintien d'une activité physique adaptée
		Diarrhées	Traitement antidiarrhéique si nécessaire + hydratation
TAC	Docétaxel 75 mg/m ² Doxorubicine 60 mg/m ² Cyclophosphamide 600 mg/m ² J1 = J21	Alopécie (100 %)	
		Mucite	Bains de bouche quotidiens au bicarbonate de sodium
		Nausées/vomissements	Traitement antiémétique adapté pendant la perfusion et au retour à domicile dont l'aprépitant
		Hématologique : neutropénie essentiellement	Hémogramme dans l'intercycle en cas d'hyperthermie et évaluation médicale pouvant conduire à une hospitalisation en milieu spécialisé. Facteur de croissance hématopoïétique en prophylaxie primaire recommandé
		Cardiotoxicité dose cumulative des anthracyclines (doxorubicine = 500 mg/m ² /individu)	Mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (méthode isotopique ou par échographie) avant toute administration
		Réaction allergique pendant la perfusion et syndrome de fuite capillaire	Prémédication par corticoïdes (prednisone J-1, J1 et J2) systématique
		Toxicité cutanée, à type d'érythrodysesthésie palmoplantaire et/ou des plis	
		Toxicité unguéale	L'application d'un vernis est conseillée et de nombreuses équipes appliquent des bracelets réfrigérants pendant la perfusion
		Arthralgies/myalgies	Traitement antalgique adapté
		Neuropathie périphérique sensitive +/- douloureuse	
		Asthénie de durée et d'intensité variable	Maintien d'une activité physique adaptée

N. B. Chez la femme non ménopausée, avec l'ensemble de ces protocoles, des perturbations des cycles sont à craindre, pouvant aller jusqu'à l'aménorrhée, dont le caractère définitif ou transitoire est très dépendant de l'âge. Le maintien d'un moyen contraceptif non hormonal efficace est toutefois indispensable dans tous les cas pendant toute la durée du traitement.

Toxicités aiguës des principaux protocoles de chimiothérapie et thérapie ciblée utilisés (*suite*)

Protocole	Posologie Fréquence d'administration	Principales toxicités aiguës	Précaution et surveillance
TC (Jones)	Docétaxel 75 mg/m ² Cyclophosphamide 600 mg/m ² J1 = J21	Alopécie (100 %)	
		Mucite	Bains de bouche quotidiens au bicarbonate de sodium
		Peu émetisant	
		Hématologique : neutropénie essentiellement	Hémogramme dans l'intercycle en cas d'hyperthermie et évaluation médicale pouvant conduire à une hospitalisation en milieu spécialisé
		Réaction allergique pendant la perfusion et syndrome de fuite capillaire	Prémédication par corticoïdes (prednisone J-1, J1 et J2) systématique
		Toxicité cutanée, à type d'érythrodysesthésie palmoplantaire et/ou des plis.	
		Toxicité unguéale	L'application d'un vernis est conseillée et de nombreuses équipes appliquent des bracelets réfrigérants pendant la perfusion
		Arthralgies/myalgies	Traitement antalgique adapté
		Neuropathie périphérique sensitive +/- douloureuse	
		Asthénie de durée et d'intensité variable	Maintien d'une activité physique adaptée
TCH (Slamon)	Docétaxel 75 mg/m ² Carboplatine AUC 6 Trastuzumab 8 mg/kg la première fois puis 6 mg/kg J1 = J21	Alopécie (100 %)	
		Mucite	Bains de bouche quotidiens au bicarbonate de sodium
		Nausées/vomissements	Traitement antiémétique adapté pendant la perfusion et au retour à domicile
		Hématologique pour la lignée blanche (neutropénie), mais aussi thrombopénie et anémie	Hémogramme dans l'intercycle en cas d'hyperthermie et évaluation médicale pouvant conduire à une hospitalisation en milieu spécialisé. Facteur de croissance hématopoïétique en prophylaxie primaire recommandé
		Cardiotoxicité du trastuzumab	Mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (méthode isotopique ou par échographie) avant toute administration
		Réaction allergique pendant la perfusion et syndrome de fuite capillaire	Prémédication par corticoïdes (prednisone J-1, J1 et J2) systématique
		Toxicité cutanée, à type d'érythrodysesthésie palmoplantaire et/ou des plis.	
		Toxicité unguéale	L'application d'un vernis est conseillée et de nombreuses équipes appliquent des bracelets réfrigérants pendant la perfusion
		Arthralgies/myalgies	Traitement antalgique adapté
		Neuropathie périphérique sensitive +/- douloureuse	
		Asthénie de durée et d'intensité variable	Maintien d'une activité physique adaptée
Trastuzu- mab	8 mg/kg, dose de charge, puis 6 mg/kg tous les 21 jours	Cardiotoxicité	Mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (méthode isotopique ou par échographie) avant toute administration, puis tous les 3 mois pendant le traitement et 6 mois après la fin du traitement adjuvant
		Réaction allergique lors de la dose de charge	Temps de perfusion plus long (1h30) et surveillance en milieu spécialisé pendant quelques heures (4 à 6 h) recommandée

thérapie anti-HER2 (lapatinib ou pertuzumab), dont l'efficacité a été démontrée en métastatique, est en cours d'évaluation (études ALTTO et APHINITY). On espère également que certains paramètres, notamment pharmacologiques, témoins de toxicités potentielles, viendront moduler le plan thérapeutique et les choix des traitements. •

F. Dalenc déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

RÉSUMÉ Traitement médical du cancer du sein : chimiothérapie et thérapie ciblée

Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante en termes de réduction du risque de rechute et de mortalité est clairement démontré. Globalement, elle réduit d'un tiers le risque de mortalité. Toutefois, le bénéfice absolu ou individuel est difficile à apprécier et la décision finale repose sur le rapport bénéfices-risques en tenant compte des caractéristiques tumorales et des comorbidités éventuelles. Le schéma optimal doit contenir une anthracycline et un taxane. Il doit être proposé chaque fois que l'indication est retenue : cela concerne presque toutes les tumeurs triple négatives et HER2+. Pour les tumeurs qui expriment les récepteurs hormonaux et ne surexpriment pas HER2, la décision peut être plus difficile à prendre, surtout pour les tumeurs de grade 2. Le trastuzumab est un traitement essentiel des tumeurs HER2+, en plus de la chimiothérapie, car il en a considérablement amélioré le pronostic.

SUMMARY Medical treatment of breast cancer: chemotherapy and tailored therapy

The utility of adjuvant chemotherapy is clearly demonstrated because she significantly improved relapse and mortality. Globally, we report a one-third breast cancer mortality reduction. Nevertheless, the absolute or individual benefit is uncertain and the final decision depends on benefit-risk balance, integrating tumor biologic characteristics and comorbidities. The most effective regimen must contain an anthracycline and a taxane. This regimen must be proposed if chemotherapy indication is considered: this concerns the majority of triple-negative and HER2-positive cancer. For hormone-receptor-positive and HER2-negative breast cancer, the decision of adjuvant or not (in addition to hormonal therapy) is most difficult, particularly for grade 2 tumors. The trastuzumab is an essential treatment for HER2-positive breast cancer, because this tailored therapy has considerably improved the prognosis.

POUR LA PRATIQUE

► Une chimiothérapie adjuvante est très souvent indiquée (mais pas toujours) pour les tumeurs triple négatives et celles qui surexpriment HER2 quels que soient les autres paramètres histopronostiques.

► Pour les tumeurs qui expriment les récepteurs hormonaux et qui ne surexpriment pas HER2, l'efficacité additionnelle d'une chimiothérapie adjuvante à l'hormonothérapie, en termes de réduction du risque de rechute, doit être discutée en fonction de l'ensemble des autres paramètres clinico-biologiques.

► La chimiothérapie adjuvante doit, en l'absence de contre-indication, contenir une anthracycline et un taxane. Les schémas d'administration peuvent varier et contiennent 6, voire 8 cures.

► L'ajout du trastuzumab, anticorps anti-HER2, dès l'administration du taxane est indiqué chaque fois qu'il existe une surexpression/amplification de HER2 pour une durée totale de 1 an (18 injections, tous les 21 jours).

► Une chimiothérapie néoadjuvante (avant toute chirurgie), associée ou non au trastuzumab, en fonction du statut HER2, doit être discutée en concertation pluridisciplinaire avec la patiente dans un objectif de conservation mammaire si celle-ci n'est pas d'emblée possible.

RÉFÉRENCES

1. Wo JY, Chen K, Neville BA, Lin NU, Punglia RS. Effect of very small tumor size on cancer-specific mortality in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2619-27.
2. Early Breast cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of a long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432-44.
3. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes-dealing with diversity of breast cancer: highlights of the Saint Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-47.
4. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M et al. Sequential Adjuvant Epirubicin-Based and Docetaxel Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:5664-5671.
5. Citron ML, Berry DA, Cirincione C et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-9.
6. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-13.
7. Jones S, Sacin M, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5381-7.
8. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Eng J Med* 2005;353:1659-72.
9. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Eng J Med* 2005;353:1673-84.
10. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Eng J Med* 2011;365:1273-83.
11. Yin W, Jiang Y, Shen Z, Shao Z, Lu J. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2011;6:e21030.
12. Goldhirsch A, Piccart-Gebhart M, Procter M et al. HERA trial: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow-up. *SABCS Annual Meeting Abstracts* 2012:S5-2.
13. Pivot X, Romieu G, Bonnefoi H, et al. PHARE trial results of subset analysis comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer. *SABCS Annual Meeting Abstracts* 2012:S5-3.
14. Cameron D, Brown J, Dent R, et al. Primary results of BEATRICE, a randomized phase III trial evaluating adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer. *SABCS Annual Meeting Abstracts* 2012:6-5.
15. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis J, et al. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-94.
16. Von Minckwitz G, Kaufmann M, Kuemmel S, et al. Correlation of various pathologic response (pCR) definitions with long-term outcome and the prognostic value of pCR in various breast cancer subtypes: Results from the German neoadjuvant meta-analysis. *ASCO meeting Abstracts* June 9, 2011: 1028.